Aus der Abteilung Klinische Forschung
der Schering AG - Berlin
Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn

EINFLUSS DER CHOLECYSTOGRAPHIE MIT BILIVISTAN^{R} AUF EKG, BLUTDRUCK, BLUTZUCKER UND SERUMENZYMAKTIVITÄTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eike Stolle
aus Berlin

1970

Aus der Abteilung Klinische Forschung
der Schering AG - Berlin
Direktor: Priv. Doz. Dr. med. Gerhard Laudahn

EINFLUSS DER CHOLECYSTOGRAPHIE MIT BILIVISTAN^{R} AUF EKG, BLUTDRUCK, BLUTZUCKER UND SERUMENZYMAKTIVITÄTEN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der ehem.
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Eike Stolle
aus Berlin

ehem. Dekan: Professor Dr. med. Herbert L a x

Referent: Privatdozent Dr. med. Gerhard L a u d a h n

Korreferent: Professor Dr. med. Peter K ö r t g e

Gedruckt mit Genehmigung der ehem. Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 20. 11. 1970

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite:
1.	Einleitung	6
2.	Methodik	10
2.1	Versuchsvorbereitungen	10
2.1.1	Elektrokardiogramm	10
2.1.2	Blutchemische Untersuchungen	11
2.2	Versuchsprogramm	11
2.2.1	EKG	13
2.2.2	Blutdruck	15
2.2.3	Blutzucker	15
2.2.4	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum	16
2.2.5	Creatin-Phosphokinase im Serum	17
2.2.6	α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase im Serum	19
2.3	Statistische Berechnungen	20
2.3.1	Bartlett-Test	20
2.3.2	Einfache Varianzanalyse	21
2.3.3	Mehrfache Varianzanalyse	21
2.3.4	T-Test und multipler t-Test	22
2.3.5	U-Test nach MANN und WHITNEY	23
3.	Ergebnisse	24
3.1	EKG	24
3.1.1	Frequenz	24
3.1.2	P-Dauer	25
3.1.3	PQ-Dauer	25
3.1.4	QRS-Dauer	25
3.1.5	QT-Dauer	25
3.1.6	Relative QT-Dauer	25
3.1.7	R max	25
3.1.8	S max	26
3.1.9	P max	26

Seite:

3.1.10 T 2 26
3.1.11 T 6 26
3.1.12 Veränderungen der ST-Strecke 26
3.1.13 Deformierungen des QRS-Komplexes 27
3.1.14 Rhythmusstörungen 27
3.2 Blutdruckwerte 27
3.2.1 Systolischer Blutdruck 27
3.2.2 Diastolischer Blutdruck 27
3.3 Blutzucker 28
3.4 Serumenzyme 28
3.4.1 SGOT 28
3.4.2 CPK 28
3.4.3 α-HBDH 29
3.5 Leerversuche 29
4. Diskussion 31
4.1 EKG 31
4.2 Blutdruckwerte 35
4.3 Blutchemische Veränderungen 37
5. Tabellarischer Anhang 40
6. Zusammenfassung 46
7. Literaturverzeichnis 48

Tabelle der chemischen Abkürzungen:

ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
CPK	Creatin-Phosphokinase
GOD	Glucoseoxydase
α-HBDH	α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase
LDH	Laktatdehydrogenase
MDH	Malatdehydrogenase
NAD	Nicotinamidadenindinucleotid
NADH	reduzierte Form des NAD
POD	Peroxydase
SGOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase im Serum

1. EINLEITUNG

Die Gefahr lebensbedrohlicher Zwischenfälle bei der Anwendung der modernen, intravasal zu applizierenden Gallenkontrastmittel ist relativ gering. Große nationale Sammelstatistiken ergeben eine Relation von 1 Todesfall auf 50.000 bis 300.000 i.v. Cholecystographien (3, 8, 41).

Aus den in der Weltliteratur bisher beschriebenen ca. 50 tödlichen Zwischenfällen läßt sich kein einheitlicher Mechanismus für die letale Wirkung ableiten, zumal diese Todesfälle in ihrem Erscheinungsbild recht heterolog sind (3, 44, 46).

HORNYKIEWITSCH und STENDER (14) unterscheiden Sofortreaktionen von verspäteten Reaktionen auf Kontrastmittelinjektionen. Dabei werden unter Sofortreaktionen Zwischenfälle verstanden, die innerhalb von 60 min. nach der Injektion auftreten und somit mit hoher Wahrscheinlichkeit in kausalem Zusammenhang mit der Injektion stehen. In diese Gruppe fällt die große Mehrzahl der schweren bzw. letal endenden kontrastmittelbedingten Zwischenfälle. Dabei treten nach GEBAUER (4) etwa 2/3. dieser Zwischenfalle schon innerhalb der ersten 15 Minuten nach Injektionsbeginn auf; bei der Hälfte der Fälle setzte die Reaktion bereits in der 1. Minute ein.

Es liegt nahe, daß sich Untersuchungen über die akute Toxizität von Gallenkontrastmitteln auf den Zeitraum der ersten Stunde nach Injektion

konzentrieren sollten.
An erster Stelle der schweren und tödlichen Zwischenfälle steht nach HERMS der Kollaps, der bisweilen von einem Lungenödem begleitet oder gefolgt wird (8). Die voll ausgeprägte Symptomatik des anaphylaktischen Schocks findet sich dagegen selten, ebenso wie zentrale Krämpfe oder andere neurologische Zeichen.

Über den Mechanismus eines derartigen Geschehens sind inzwischen vielerlei Theorien aufgestellt worden, von denen jedoch keine Allgemeingültigkeit erlangen konnte. So dachte schon 1941 JUNGMICHEL an eine Jodallergie, was auf Grund des hohen Jodanteils im Kontrastmittelmolekül durchaus nahezuliegen schien. LANGECKER, KRAMER et al. bewiesen jedoch, daß das Jod in einer sehr festen organischen Bindung vorliegt, aus der im Organismus nur maximal 1% abgespalten werden. (18).

Gegen eine Allergie als Ursache des Schocks spricht ferner, daß 1. kaum je eine Sensibilisierung eruiert werden kann und 2. fast regelmäßig Haut- und Schleimhautzeichen fehlen. Außerdem läßt sich keine statistische Zunahme in der Häufigkeit von Zwischenfällen bei solchen Patienten nachweisen, bei denen mehrmals eine i.v. Cholecystographie unternommen werden mußte (38).
Allerdings soll nach HILDRETH die Neigung zu allergischer Reaktion der am stärksten für Zwischenfälle praedisponierende Faktor sein (10).

STIEVE und WIENERS (35, 43) stellten folgende Eigenschaften des Kontrastmittels als maßgebend für toxische Reaktionen zusammen:

1. Chemische Struktur
2. Jodanteil
3. Salzkomponente
4. Osmotische Wirksamkeit
5. Viskosität
6. pH-Wert

SCHOEN (33) fügte diesen noch den von der Injektionsgeschwindigkeit abhängigen Faktor Konzentrations-Zeit-Produkt hinzu.
Da die Mehrzahl der tödlichen Zwischenfälle mit einem akuten Herz-Kreislaufversagen einherging, könnte man eine spezifische Cardiotoxizität vermuten. Bei mehreren Untersuchungen auf signifikante Veränderungen von Kreislaufgrößen nach Kontrastmittelinjektion wurde bisher eine befriedigende Übereinstimmung der Resultate nicht erzielt (9, 17, 25, 26, 27, 31, 34, 37).

Die Deutungen von Kontrastmittelzwischenfällen haben daher immer noch hypothetischen Charakter. GEBAUER (4) vermutet, daß das nachgewiesene Bindungsvermögen einzelner Kontrastmittel für Ca-Ionen zu einem Myokardschaden auf Grund einer lokalen Hypercalcaemie führen könnte. MAURER (25) diskutiert ein Kammerflimmern bzw. einen akuten Herzstillstand als Folge von kontrastmittelbedingten Vagusreizen. Die meisten Autoren lehnen jedoch eine primär cardiovasculäre Wirkung von intravenös applizierten Gallenkontrastmitteln ab (5, 17, 27, 38).

In der vorliegenden Arbeit wird versucht, mit einer möglichst breit gefächerten Skala von Untersuchungsmethoden statistisch signifikante Veränderungen nach i.v. Applikation eines Gallenkontrastmittels (BILIVISTAN^{R}) zu erfassen. Die Untersuchungen erstrecken sich dabei auf das EKG, auf Verlaufskontrollen des Blutdrucks nach Riva-Rocci, auf die Bestimmung von Serumenzymaktivitäten sowie auf Blutzuckerbestimmungen.

Im einzelnen ergaben sich dabei folgende Fragestellungen:

1. Sind im EKG in zeitlicher Abhängigkeit von der Kontrastmittelinjektion signifikante Veränderungen nachweisbar?
2. Treten Veränderungen der Serumenzymaktivitäten nach der Applikation auf?
3. Treten Änderungen in der Blutzuckerkonzentration auf?
4. Wie verhält sich der Blutdruck während und nach der Kontrastmittelinjektion?

2. METHODIK

Die vorliegenden Untersuchungen wurden an 28 Versuchspersonen durchgeführt, die sich aus 9 gesunden Freiwilligen und 19 Patienten der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf zusammensetzten. Darunter befanden sich 17 männliche und 11 weibliche Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 45,5 Jahren. Die Untersuchungen wurden ausnahmslos an nüchternen Patienten durchgeführt. Praeexistente Erkrankungen wurden nicht berücksichtigt; alle Versuchspersonen hatten eine bezüglich früherer allergischer Erkrankungen unauffällige Anamnese.

In einer zweiten, parallel laufenden Testreihe wurden 10 gesunde Testpersonen (5 männlich, 5 weiblich) den gleichen Versuchsbedingungen unterworfen, nur wurde in diesem Falle an Stelle des Kontrastmittels eine gleiche Menge physiologischer Glucoselösung (5,25%) injiziert. Im Vergleich mit der Hauptversuchsreihe sollten hierdurch etwaige Veränderungen, die lediglich auf die spezifischen Untersuchungsreize zurückzuführen wären, eliminiert werden.

2.1. Versuchsvorbereitungen

2.1.1 EKG

Vor Versuchsbeginn wurden die Elektroden in der üblichen Anordnung für folgende Ableitungen

angelegt:

1. Extremitätenableitung II nach Einthoven
2. Brustwandableitungen V_2, V_3, V_4, V_5, V_6.

Diese Ableitungen wurden mit dem 6-Kanalschreiber Cardirex 6 (Siemens) synchron geschrieben. Der Papiervorschub betrug für alle Untersuchungen 50 mm/sec.

Bei der Mehrzahl der Versuchspersonen blieben sämtliche Elektroden über die gesamte Versuchsdauer an den Ableitungspunkten fixiert. In einigen Fällen mußten allerdings die Saugelektroden wegen Hautreizerscheinungen zwischenzeitlich entfernt werden. Es wurde jedoch durch entsprechende Markierung eine exakte Übereinstimmung mit der vorherigen Lage sichergestellt.

2.1.2 Blutchemische Untersuchungen

Zur Gewinnung von Venenblut wurde eine Verweilkanüle am Arm des Patienten gelegt. Nach jeder Blutentnahme wurden einige Tropfen Liquimin® injiziert, um die weitere Durchgängigkeit der Kanüle zu gewährleisten. Diese wurde nach jeder Blutentnahme mit einem Mandrin verschlossen. Die Blutproben wurden durch direktes Einleiten von etwa 15 ml in ein Zentrifugenglas gewonnen.

2.2 Versuchsprogramm

Nach Anlegen der Verweilkanüle und Entnahme

einer Blutprobe sowie einer Ruhedauer von ca. 10 min. wurde ein Ruheelektrokardiogramm geschrieben. Außerdem wurde mit mehreren Messungen der Ausgangsblutdruck nach Riva-Rocci bestimmt.
Anschließend wurden über die Verweilkanüle 20 ml Bilivistan^{R} injiziert. Die Injektionsdauer betrug zwischen 8 und 10 min.

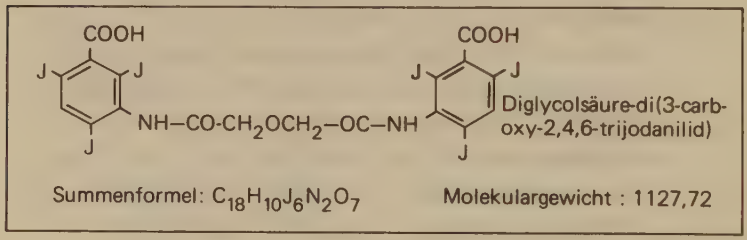


Abb. I Struktur- und Summenformel von Bilivistan^{R}

Im Abstand von 1, 3, 5, 7,5, 10, 15, 20, 30, 40 min. nach Injektionsbeginn wurde ein EKG geschrieben. Bei den während der Injektionszeit vorgenommenen Schreibungen wurde die Injektion kurzzeitig unterbrochen, um Artefakte im EKG zu vermeiden.
Zusätzlich wurde 2, 4, 6, 8, 12, 16, 20, 30, 40 min. nach Injektionsbeginn der Blutdruck bestimmt.

Die Bestimmung des Blutzuckers und der Aktivitäten von α-HBDH, SGOT und CPK erfolgte aus den vor sowie 15 und 45 min. nach Injektionsbeginn entnommenen Blutproben. Diese wurden

sämtlich auf Eis aufbewahrt und unmittelbar nach Versuchsende im Labor verarbeitet.

2.2.1 Elektrokardiogramm

Berücksichtigt wurden bei der Auswertung vorwiegend solche Parameter, die zahlenmäßig zu erfassen und für die elektronische Datenverarbeitung geeignet sind. Dazu boten sich an: 1. Strecken (Zeiten), 2. Frequenzen, 3. Amplituden.

Zusätzlich wurden folgende Veränderungen erfaßt, die zahlenmäßig nicht genügend genau zu umschreiben sind:

1. Veränderungen der ST-Strecke
2. Deformierungen des QRS-Komplexes
3. Rhythmusstörungen.

Die Streckenbestimmungen erfolgten durch Ausmessung der 5 synchron geschriebenen Ableitungen mittels eines Stechzirkels. Die Amplituden wurden mit einem Cardiometer (Hellige) bestimmt. Die erreichte Ablesegenauigkeit betrug 0,02 sec und 0,05 mV.

Die F r e q u e n z wurde als arithmetischer Mittelwert ($\bar{x}$) aus mindestens 4 R-R-Intervallen bestimmt.

Die P - Z e i t, P Q - Z e i t, Q R S - Z e i t und Q T - Z e i t wurden in Anlehnung an HOLZMANN (12) unter Berücksichtigung aller 6 synchron geschriebenen Ableitungen bestimmt.

Der Bestimmung der R e l a t i v e n Q T - Z e i t liegt die Tatsache zugrunde, daß die QT-Zeit eine Funktion der Herzfrequenz darstellt. Entsprechende Diagramme wurden von LEPESCHKIN (20) angegeben. Die hieraus erreichbare Ablesegenauigkeit beträgt 5%.

Die Korrelation zwischen Frequenz und QT-Zeit wird nach HEGGLIN und HOLZMANN (11, 12) mit folgender Formel angegeben:

$$QT = 0{,}39 \sqrt{RR} \mp 0{,}04 \text{ sec}$$

Die Werte von R m a x, S m a x und P m a x entsprachen der größten Amplitude, die den Ableitungen des Ruhe-EKG entnommen werden konnte. Bei schwankender Amplitudengröße wurde ein Mittelwert bestimmt. Die ermittelte Ableitung blieb maßgeblich für alle zeitlich folgenden Amplitudenbestimmungen.

Die für T 2 und T 6 angegebenen Werte entsprachen der T-Amplitude der entsprechenden Wilson-Ableitung.

Veränderungen der ST-Strecke wurden lediglich berücksichtigt, wenn sie 0,1 mV gegenüber dem Ausgangswert überschritten.

Deformierungen des QRS-Komplexes und Rhythmusstörungen wurden nur berücksichtigt, wenn sie im Ausgangs-EKG noch nicht nachweisbar waren.

2.2.2 Blutdruck

Die Ausgangswerte des systolischen und diastolischen Blutdrucks wurden aus einem Mittel von 3 Messungen, die im Liegen durchgeführt wurden, bestimmt. Bei den Verlaufskontrollen wurde zu den genannten Zeiten jeweils nur eine Messung ausgeführt.

2.2.3 Blutzucker

Die Blutzuckerbestimmungen wurden nach der von HUGGET und NIXON (15) angegebenen Glucoseoxydase-Methode durchgeführt. Der Test beruht auf folgender Reaktion:

$$\text{Glucose} + H_2O + O_2 \xrightleftharpoons{GOD} \text{Glucuronsäure} + H_2O_2$$

Diese Reaktion wird durch das Enzym Glucoseoxydase katalysiert. Das entstehende Wasserstoffperoxyd oxydiert in einer gekoppelten Peroxydase-Indikatorreaktion quantitativ den Wasserstoff-Donator O-Dianisidin (DH_2) zu dem rotbraunen Farbstoff D, dessen Extinktion gemessen wird. Die Fehlerbreite dieser Methode liegt bei ± 5%.

$$H_2O_2 + DH_2 \xrightleftharpoons{GOD} 2H_2O + D$$

Nach Enteiweißung der Blutprobe mit Uranylacetat und Zentrifugation wurden 0,2 ml des klaren Überstandes mit 5,0 ml Glucosereagenz (Biochemica Test-Kombination) versetzt.

Nach einer Reaktionsdauer von 10 min wurde mit dem Photometer Elco II (Zeiss) bei 470 nm die

Extinktion gegen eine Standardlösung (91 µg Glucose/ml) und einen "Reagenzienleerwert" gemessen. Die Glucosekonzentration in mg% errechnete sich aus dem Quotienten

$$\frac{\triangle E^{Probe}}{\triangle E^{Standard}} \times 100$$

2.2.4. Glutamat-Oxalazetat-Transaminase im Serum

Prinzip: Das Enzym Glutamat-Oxalazetat-Transaminase katalysiert die Gleichgewichtsreaktion

L-Glutamat + Oxalazetat $\overset{GOT}{\rightleftharpoons}$ L-Aspartat + α-Ketoglutarat

Die GOT-Aktivität wird durch Messung der zeitlichen Zunahme des entstehenden Oxalazetats bestimmt. Dieses wird in einer gekoppelten, durch Malat-Dehydrogenase katalysierten Indikatorreaktion gemessen (16):

Oxalazetat + NADH + H+ $\overset{MDH}{\rightleftharpoons}$ L-Malat + NAD^+

Dabei ist der NADH-Verbrauch proportional der gebildeten Oxalazetatmenge.

Die Reagenzien werden der Biochemica-Test-Kombination entnommen:

a.) Puffer/Asparaginat (0,1 M Phosphatpuffer pH = 7,4, 0,04M L-Aspartat)
b.) NADH (0,12 M NADH).
c.) Malatdehydrogenase/LDH (0,25 mg MDH + 0,25 mg LDH).
d.) α-Ketoglutarat (0,25 M α-Ketoglutarat).

Testansatz: 0,50 ml Serum, 3,00 ml SO_4-Asparaginat (a), 0,05ml NADH (b), 0,05 ml MDH/LDH (c).

Das Gemisch wird 10 min in ein thermokonstantes Wasserbad von 25°C gestellt und dann mit 0,10 ml α-Ketoglutarat-Lösung (d) vermischt.

Bei 366 nm wird am Spektralphotometer ZEISS PMQ II 1,2 und 3 min nach Zugabe der Ketoglutarat-Lösung die Extinktion abgelesen. Aus den gemessenen Werten Δ_E/min wird der Mittelwert gebildet. Daraus errechnet sich nach Multiplikation mit dem Faktor 2240 die Aktivität in internationalen Millieinheiten pro Milliliter (mE/ml).

2.2.5 Creatin-Phosphokinase im Serum

Das Enzym Creatin-Phosphokinase katalysiert die Reaktion

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \xrightleftharpoons{\text{CPK}} \text{Creatinphosphat} + \text{ADP}$$

Die zeitliche Zunahme von ADP wird in einer Pyruvatkinase abhängigen Hilfsreaktion erfaßt:

$$\text{ADP} + \text{Phosphoenolpyruvat} \rightleftharpoons \text{Pyruvat} + \text{ATP}$$

Die Pyruvatbildung wiederum läßt sich durch die Indikatorreaktion

$$\text{Pyruvat} + \text{NADH} + \text{H}^+ \xrightleftharpoons{\text{LDH}} \text{Laktat} + \text{NAD}^+$$

erfassen (39).

Reagenzien (Biochemica-Test-Kombination)

a.) Puffer/NADH/ATP/Phosphoenolpyruvat (2 M Glycinpuffer, pH = 9,0, 0,001 M NADH, 0,006 M ATP, 0,002 M PEP)

b.) LDH, Pyruvatkinase (2 mg LDH, 2 mg PK, 0,5 M $MgCl_2$)

c.) Puffer/Substrat (0,1 M Glycin-Puffer, pH = 9,0, 0,063 M Creatin)

d.) Puffer (0,1 M Glycinpuffer, pH = 9,0).

Testansatz: 1,0 ml Serum
0,7 ml NAD/ATP/PEP-Lösung (a)
0,05 ml LDH/PK-Lösung (b)

Das Gemisch wird in einem thermokonstanten Wasserbad (25°C) zusammen mit einem gleich zusammengesetzten Leerwert stehen gelassen.

Dann wird der Probe 1,75 ml Puffer-Substrat-Lösung (c) hinzugefügt, dem Leerwert dagegen 1,75 ml Glycin-Puffer (d).

Das Spektralphotometer ZEISS PMQ II wird bei 366 nm mit dem Leerwert auf eine Extinktion von 0,300 eingestellt und die Extinktion der Probe gegen die des Leerwertes gemessen. Nach genau 10 min wird das Photometer mit dem Leerwert auf die Extinktion 0,300 nachgestellt und erneut die Extinktion Probe gegen Leerwert bestimmt.

Die ermittelte Extinktionsdifferenz $\triangle$ E wird mit dem Faktor 106 multipliziert, daraus ergibt

sich die Enzymaktivität in internationalen Milieinheiten pro Milliliter (mE/ml).

2.2.6 α-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase im Serum

Die Bestimmung dieses Enzyms erfolgt in Anlehnung an die von ROSALKI und WILKINSON angegebene Methode (29).

Die HBDH stellt das Isoenzym 1 der Latatdehydrogenase dar und hat im Vergleich zu den übrigen Isoenzymen die relativ größere Organspezifität in Bezug auf das Herz.

Prinzip:
Die α-HBDH katalysiert die wasserstoffübertragende Reaktion

$$\alpha\text{-Ketobutyrat} + NADH + H^+ \xrightleftharpoons{HBDH} \alpha\text{-Hydroxybutyrat} + NAD^+$$

Dabei liegt das Gleichgewicht der Reaktion ganz auf der rechten Seite der Gleichung. Die Enzymaktivität wird aus der NADH-Abnahme spektrophotometrisch bestimmt.

Reagenzien: (Biochemica-Testpackung)
a.) Phosphatpuffer (50 mM in 200 ml aqua bidest. gelöst)
b.) NADH (4 mM in 2,5 ml aqua bidest. gelöst)
c.) Substrat (0,1 M α-Ketobutyrat in 6,5 ml aqua bidest. gelöst).

Testansatz:
0,1 ml Serum, 3,0 ml Phosphat-Puffer (a), 0,1 ml NADH (b).

Das Gemisch wird ca. 20 min in ein thermokonstantes Wasserbad von 25°C gestellt und dann mit 0,1 ml Substratlösung (c) vermischt. Die Extinktion wird bei 366 nm am Spektralphotometer ZEISS PMQ II bestimmt. Diese Messung wird nach genau 1, 2 und 3 min wiederholt. Der aus den Extinktionsdifferenzen gewonnene Mittelwert △ E/min ergibt nach Multiplikation mit dem Faktor 10.000 die Enzymaktivität in internationalen Millieinheiten pro Milliliter (mE/ml).

2.3. Statistische Berechnungen

Alle Untersuchungsergebnisse werden mit den folgenden, für elektronische Datenverarbeitung entwickelten Rechenprogrammen auf ihre statistische Signifikanz geprüft:

Standard-Varianzanalyse (IR VARE IBM 7090) und Faktorielle Varianzanalyse (IR FVAR IBM 7090) einschließlich t-Test und BARTLETT-Test.
Ferner wird der U-Test nach MANN und WHITNEY angewendet.

2.3.1 BARTLETT-Test (42)

Die hier angewendeten t-Tests und F-Tests setzen voraus, daß die Gruppenvarianzen nicht signifikant verschieden sind. Dieses Verhalten wird

mit der Prüfgröße χ^2 überprüft.

$$\chi^2 = N \ln s^2 - \sum_j N_j + \ln s_j^2$$

Die Prüfgröße χ^2 muß kleiner sein, als der für f Freiheitsgrade geltende Tabellenwert.

2.3.2 Einfache Varianzanalyse (42)

Mit Hilfe dieser Analyseform kann man die auf erkannte Ursachen zurückführbaren Varianzen eliminieren und damit den Versuchsfehler verringern. In einem arithmetischen Prozeß wird die Gesamtvariabilität in ihre verschiedenen Variationsursachen zerlegt. Im einzelnen zerlegt man die Summen der Abweichungsquadrate (SAQ) und die Freiheitsgrade. Die Varianzen ergeben sich aus den durch die zugehörigen Freiheitsgrade dividierten Summen der Abweichungsquadrate. Aus dem Quotienten der zu vergleichenden Varianzen ergibt sich eine Prüfgröße F, die, vorausgesetzt, daß beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entstammen, der F-Verteilung entspricht. Überschreitet F einen bestimmten Tafelwert, so wird die Abweichung zwischen den verglichenen Durchschnitten als signifikant angesehen.

2.3.3 Mehrfache Varianzanalyse (36)

Dieses Verfahren wird angewendet, wenn die Ver-

suchsergebnisse nach zwei oder mehr als zwei Richtungen gruppiert werden können. Demnach wird die Gesamtvariabilität in zwei Komponenten zerlegt, wodurch sich die Restvarianz entsprechend verkleinern läßt. Im vorliegenden Fall wurde die Gesamtvarianz in die Varianz zwischen den Versuch spersonen und die Varianz zwischen den Zeiten aufgeteilt. Hierbei wurde Unabhängigkeit zwischen den Zeiten angenommen. Die Restvarianz entspricht dem Versuchtsfehler und ergibt sich nach dem Abzug der Einzelvarianzen von der Gesamtvariabilität.

2.3.4 T-Test und multipler t-Test (42)

Der t-Test wird hier zur Beurteilung von Differenzen zwischen zwei normalverteilten Stichproben herangezogen. Dabei wird geprüft, ob die Tatsache

$$\bar{x}_1 \neq \bar{x}_2$$

zufallsbedingt ist, also beide Stichproben derselben Grundgesamtheit entsprechen, oder ob statistisch zu sichernde Unterschiede bestehen. Bedingung ist jedoch, daß die Streuungen beider Stichproben durch einen einzigen Faktor hervorgerufen werden. Die Prüfgröße t errechnet sich nach der Formel

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{s_D} \cdot \sqrt{\frac{N_1 N_2}{N_1 + N_2}}$$

$$s_D = \sqrt{\frac{\sum (x_1 - \bar{x}_1)^2 + \sum (x_2 - \bar{x}_2)^2}{N_1 + N_2 - 2}}$$

Darin bedeuten: N = Anzahl der Meßwerte
x = Meßwerte
$\bar{x}$ = arithmetische Mittelwerte
s_D = durchschnittliche Streuung

Der multiple t-Test vergleicht mehr als 2 Gruppen aus der gleichen Stichprobe, wobei sich allerdings nach WEBER ein Schärfeverlust des Tests ergibt.

2.3.5 U-Test nach MANN und WHITNEY (21)

Dieser 1947 für unsymmetrische Verteilungsformen und Rangzahlen entwickelte Test stellt einen verteilungsfreien Rangfolgetest zum Vergleich zweier voneinander unabhängiger Stichproben N_1 und N_2 dar.

Dazu werden alle Werte in Rangplätzen umgewandelt und gruppenweise miteinander verglichen. Aus den Rangplätzen ergeben sich die Rangsummen

T_1 und T_2 der beiden Stichproben. Die Prüfgrösse U wird errechnet nach der Formel

$$U = N_1N_2 + \frac{N_1(N_1 + 1)}{2} - T_1$$

oder:

$$= N_1N_2 + \frac{N_2(N_2 + 1)}{2} - T_2$$

Die Signifikanzprüfung erfolgt wiederum durch Vergleich der Prüfgröße U mit entsprechenden Tafelwerten.

$$j = 1,2,3 \ldots\ldots n \text{ (Laufzahl)}$$

3. ERGEBNISSE

3.1 Elektrokardiogramm (Tabelle IV)

3.1.1 Frequenz

Es fand sich nach der Injektion eine durchschnittliche Frequenzsteigerung von 9 Schlägen/min. Dabei lag der Gipfel der Zunahme zwischen der 7. und 10. Minute nach Injektionsbeginn. Maximal ergab sich eine Steigerung von 32 Schlagen/min. Eine Frequenzzunahme von > 5 Schlägen ließ sich bei 67% der Probanden nachweisen.

Die Frequenzsteigerungen 5, 7,5, 10 und 20 min. nach Injektionsbeginn sind statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.1.2 P-Dauer

Keine Veränderungen der Mittelwerte.

3.1.3 PQ-Dauer

Keine Veränderungen der Mittelwerte.

3.1.4 QRS-Dauer

Keine Veränderungen der Mittelwerte.

3.1.5 QT-Dauer

Es zeigte sich ab 7,5 min p. inj. ein Anstieg der Mittelwerte von 0,39 sec auf 0,40 sec. Diese Erhöhung bestand bis zum Versuchsende und ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$).

3.1.6 Relative QT-Dauer

Es fanden sich deutlich erhöhte Mittelwerte ab 5 min nach Injektionsbeginn mit einem zeitlichen Gipfel bei der 7,5 min-Messung. Maximal ergab sich ein Anstieg um 20% gegenüber dem Vorwert.

Der beobachtete Anstieg ist statistisch hochsignifikant ($p < 0,01$).

3.1.7 R max

Es zeigte sich zunächst eine initiale Amplitudenerhöhung (1 und 3 min-Messung) sowie ein

anschließender Abfall unter den Ausgangswert. Allerdings ließen sich diese Veränderungen nicht statistisch sichern.

3.1.8 S_max

Hierbei fand sich ein leichter statistisch nicht signifikanter Abfall der Mittelwerte von der 10. Minute nach Injektionsbeginn bis zum Versuchsende.

3.1.9 P_max

Es ergaben sich keine verwertbaren Veränderungen.

3.1.10 T_2

Es fand sich ein leichter und praktisch konstant bleibender Amplitudenverlust ab 5 min nach Injektionsbeginn. Dieser ließ sich jedoch nicht statistisch sichern.

3.1.11 T_6

Keine Veränderungen der Mittelwerte.

3.1.12 Veränderungen der ST-Strecke

Keine verwertbaren Veränderungen während der Versuchsdauer.

3.1.13 Deformierungen des QRS-Komplexes

Keine sicher verwertbaren Veränderungen während der Versuchsdauer.

3.1.14 Rhythmusstörungen

In 2 Fällen fand sich eine transitorische leichte Arrhythmie, die jeweils nur an einem Meßzeitpunkt nachzuweisen war (3 bzw. 10 min-Schreibung). Extrasystolen waren nicht nachzuweisen.

3.2. Blutdruckwerte (Tabelle III)

3.2.1 Systolischer Blutdruck

Ein Abfall von mindestens 10 mm Hg zeigte sich bei 46,4% der Untersuchten. Eine entsprechender Anstieg fand sich bei 21,4% der Patienten.

Ungeachtet eines späteren Abfalls ließ sich ein initialer Blutdruckanstieg (10 mm Hg und mehr) bis 5 min nach Injektionsbeginn bei 50% der Probanden nachweisen. Im Mittel lag der zeitliche Gipfel des Blutdruckanstiegs bei der 4 min-Messung. Statistisch konnten die Veränderungen des Blutdrucks nicht gesichert werden.

3.2.2 Diastolischer Blutdruck

Hierbei wurden wesentlich geringere Veränderungen beobachtet. In 50% der Fälle blieb der Druck gleich oder betrugen die Veränderungen

weniger als 10 mm Hg.

Ein Abfall von mindestens 10 mm Hg ergab sich ebenso wie ein entsprechender Anstieg bei je 25% der Untersuchten. Ein initialer Anstieg zeigte sich bei 28,5% der Untersuchten. Erwartungsgemäß fanden sich keine statistischen Signifikanzen.

3.3. Blutzucker (Abb. IX)

Es fanden sich folgende Mittelwerte und Standardabweichungen (in mg%)

vor	nach 15 min	nach 45 min
89,7	94,1	91,4
±2,31	±2,84	±2,31

Tabelle I

Dabei ist die Erhöhung des 15 min-Wertes gegenüber dem Vorwert statistisch signifikant ($p < 0,05$).

3.4. Serumenzyme (Abb. VI - VIII)

3.4.1 SGOT (Tabelle II)

Es ließen sich keine signifikanten Veränderungen zwischen den Zeiten nachweisen.

3.4.2 CPK (Tabelle II)

Da keine Normalverteilung der Meßwerte vorlag, wurde auf die Angabe der Standardabweichungen

verzichtet.

Die Veränderungen zwischen den Zeiten erwiesen sich als statistisch nicht signifikant.

3.4.3 α-HBDH (Tabelle II)

Zwischen den Zeiten ließ sich kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisen. Allerdings erwiesen sich diese Unterschiede im Vergleich zu den Leerversuchen mit physiologischer Glucoselösung als signifikant größer ($p < 0,05$).

Serumenzyme: Tabelle der Mittelwerte und Standardabweichungen (I.E./ml)

		vor	nach 15 min	nach 45 min
GOT	KM	11,6 ± 1,25	11,8 ± 1,28	12,1 ± 1,26
	Gl	1o,6 ± 2,99	1o,7 ± 2,57	11,7 ± 2,57
HBDH	KM	66,2 ± 4,14	65,3 ± 3,93	73,o ± 4,58
	Gl	49,8 ± 3,41	49,2 ± 4,88	53,5 ± 5,48
CPK	KM	o,27	o,3o	o,38
	Gl	o,36	o,39	o,4o

belle II

KM = Kontrastmittel (Bilivistan)
GL = Glucose (5,25%)

3.5. Leerversuche

Bei dem mit 5,25-prozentiger Glucoselösung bei

10 Versuchspersonen analog durchgeführten Versuchsprogramm ergaben sich hinsichtlich EKG, Blutdruck, Blutzucker und Serumenzymen keinerlei statistische Signifikanzen zwischen den Zeiten.

4. DISKUSSION

4.1. EKG

Aus den zur Verfügung stehenden Arbeiten über elektrokardiographische Veränderungen nach intravasaler Injektion trijodierter Kontrastmittel läßt sich kein einheitliches Bild gewinnen. Allerdings muß betont werden, daß sich die im Folgenden angeführten Untersuchungen auf Kontrastmittel verschiedener Anwendungsbereiche beziehen. Dabei lassen sich trotz prinzipiell ähnlicher chemischer Struktur nur bedingt Vergleiche zu den eigenen Ergebnissen anstellen.

Mit dieser Arbeit vergleichbare statistische EKG-Auswertungen liegen bisher nicht vor. Die in der jetzt anlaufenden unmittelbar computergesteuerten EKG-Auswertung üblichen Methoden, die Zeit-Spannungs-Relation oder Flächenintegrale zur diagnostischen Auswertung heranzuziehen (35, 45), konnten bei der vorliegenden Fragestellung nicht herangezogen werden. Um einem übergroßen Datenanfall zu begegnen, wurde versucht, über eine Meßwertauswahl und durch pragmatische Beschränkung auf wenige Ableitungen eine sinnvolle Datenreduktion zu erzielen.

MAURER fand keine Veränderungen, wenn man von geringfügigen Frequenzschwankungen absieht. ZSEBÖCK und SLAVY (47) sahen ebenfalls keine gravierenden Veränderungen und fanden außer Frequenzsteigerungen ganz vereinzelte Extrasystolen sowie eine Verstärkung praeexistenter

Erregungsrückbildungsstörungen. SMALL und GLENN (34) fanden in 66% der ausgewerteten 69 Fälle keine, in 10% eine geringe und in weiteren 2% eine ausgeprägte Arrhythmie. KLEMM und DIHLMANN (17) berichteten von häufigen Frequenzsteigerungen bis auf 38 Schläge/min und fanden außerdem in 5,3% ihrer Fälle Extrasystolen. Bei allerdings rein angiographischen Untersuchungen beschreiben SZLAVY und LASZLO (37) eine elektrokardiographisch nachweisbare transitorische Hypoxie des Myokards, die aber nach spätestens 15 Minuten verschwunden war. In keinem Fall waren die Veränderungen statistisch gesichert.

Die statistisch signifikante Frequenzsteigerung mit einem zeitlichen Gipfel bei 7 - 10 min steht in guter Übereinstimmung mit den Ergebnissen anderer Untersucher (17, 25, 27, 31). Es scheint wichtig zu betonen, daß die Auswertung von 10 Leerversuchen mit 5,25-prozentiger Glucoselösung keine entsprechenden Veränderungen zwischen den Zeiten ergab. So darf man annehmen, daß die Frequenzsteigerung im wesentlichen kontrastmittelbedingt sein muß und nur zu einem geringen Teil psychischen Einflüssen auf Grund der Untersuchungsprozedur anzulasten ist.

Ein wesentlicher Parameter, der den Vergleich mit anderen Arbeiten so schwierig macht, ist die Injektionszeit und das davon abhängige Konzentrations-Zeit-Produkt. In praktisch allen Arbeiten über die Nebenwirkungen von Bilivistan^{R} oder vergleichbarer Kontrastmittel wird betont,

daß die Häufigkeit der Nebenwirkungen annähernd proportional der Injektionsdauer ist (2, 13, 17, 30).

Bei den vorliegenden Untersuchungen war die Injektionsgeschwindigkeit mit 2 - 2,5 ml/min sehr gering, in anderen Veröffentlichungen werden zum Teil bis zu 15 ml/min angegeben. Gerade unter diesen Voraussetzungen muß die signifikante Frequenzsteigerung als ein echter Hinweis auf eine Kreislaufbelastung gewertet werden.

Schwer zu deuten sind die statistisch hochsignifikanten Verlängerungen der absoluten und relativen QT-Zeit, die bisher nicht beschrieben worden sind. Obwohl ihr Ausmaß denkbar gering ist, fällt dieser Befund durch seine Konstanz und die damit verknüpfte Signifikanz auf. Ursächlich könnte man an Elektrolytverschiebungen im Sinne einer vorübergehenden Hypocalcaemie denken. Darüber hinaus führen auch hypokaliaemische Zustände zu einer Verlängerung der QT-Strekke, wobei jedoch die QT-Verlängerung vorwiegend auf eine Verbreiterung der T-Welle oder deren Verschmelzung mit einer U-Welle zurückzuführen wäre (11). Die Verlängerung der QT-Strecke (absolut und relativ) tritt etwa 5 min nach Injektionsbeginn auf, was etwa einer Applikation von 10 ml Bilivistan^{R} entspricht. Sie ist bei Versuchsende unverändert nachweisbar, ein möglicher Zusammenhang mit Elektrolytverschiebungen müßte sich demnach durch entsprechende, noch durchzuführende Verlaufskontrollen nachweisen

lassen. Erwähnenswert sind in diesem Zusammenhang auch die Ergebnisse von PORSTMANN, der die Ursache von kontrastmittelbedingten EKG-Veränderungen in einer Störung des Elektrolytgleichgewichts der Herzmuskelzelle sieht. Er weist darauf hin, daß die als Natriumsalze vorliegenden Kontrastmittel eine weitaus größere Kardiotoxität aufweisen als die Na-Methylglucamin-Mischsalze (28).

Auffällig, wenn auch nicht statistisch gesichert, sind die Veränderungen der Mittelwerte der T-Amplitude in der Wilson-Ableitung V2, wobei dem Vorwert von 0,46 mV ein Abfall auf 0,41 mV folgt. Diese Abflachung der T-Welle könnte als ein Hinweis für eine angedeutete Erregungsrückbildungsstörung gewertet werden, die rechtspraecordial stärker hervortritt als links.

Alle sonstigen Meßwerte im EKG blieben praktisch unverändert, insbesondere ließen sich keine Veränderungen im Sinne eines P dextrocardiale als Ausdruck eines pulmonalen Hochdrucks nachweisen, wie das nach den Ergebnissen ungarischer Autoren erwartet werden konnte (37).

Arrhythmien leichteren Grades sahen wir zweimal, was einer Gesamthäufigkeit von 7,1% entspricht und in ausreichender Übereinstimmung den Ergebnissen von SMALL und GLENN (34) steht. Sie waren nur jeweils an einem Meßzeitpunkt nachweisbar und zeigten keine av-Blockbildung. Die von KLEMM und DIHLMANN (17) beobachteten vereinzel-

ten Extrasystolen haben wir nicht gesehen.

Vermutungen über eine spezifische Kardiotoxizität des hier geprüften Bilivistan^{R} lassen sich durch die vorliegenden EKG-Analysen nicht belegen. Allerdings haben sich Hinweise für eine durch die Kontrastmittelinjektion hervorgerufene unspezifische Herzbelastung ergeben, die weiter abgeklärt werden müssen.

4.2. Blutdruckwerte

Die Mittelwerte zeigten einen auffallenden initialen Anstieg, der bei den systolischen Werten stärker ausgeprägt war und bei der 4 min-Messung am deutlichsten hervortrat. Von der 12 min-Messung bis zum 30 min-Wert lagen sie dagegen konstant unter dem Ausgangswert.

Die Blutdruckveränderungen ließen sich gut mit den von MAURER und HAHN (25) unter ähnlichen Versuchsbedingungen gewonnenen Ergebnissen vergleichen, allerdings ließen sich weder der initiale Anstieg noch der folgende Abfall statistisch sichern. Zum Vergleich seien die eigenen Ergebnisse mit denen von MAURER kurvenmäßig gegenübergestellt (Abb. II-V).

HOPPE (13) fand für Bilivistan in 37% seines Patientengutes einen systolischen Blutdruckabfall zwischen 10 und 40 mm Hg. In 18% der mitgeteilten Fälle zeigte sich ein entsprechender

Anstieg. Die eigenen Beobachtungen zeigten mit 46,5% bzw. 21,4% eine identische Tendenz, wobei der Druckabfall maximal nur 20 mm Hg betrug.

EGEBLAD (1) fand bei 194 Beobachtungen mit Bilivistan^{R} bei 20,6% einen Abfall sowie bei 10,3% einen Anstieg, wobei keine Schwankungsbreite angegeben wurde.

Zur Frage des Mechanismus solcher Veränderungen seien die von HILAL (9) an Hunden durchgeführten Untersuchungen angeführt:
Hierbei ergab sich, daß Kontrastmitteleinspritzungen in die A. carotis communis bereits nach wenigen Sekunden eine kurze hypotone Phase hervorrief, die auf eine initiale Bradycardie zurückgeführt wird. Diese Phase ließ sich bei den eigenen Beobachtungen allerdings nicht nachweisen, wahrscheinlich ist sie auch nur bei entsprechender intraarterieller Applikation zu beobachten. MAURER (26) beobachtete zwar bisweilen kurze Bradycardien gleich nach Beginn der Kontrastmittelinjektion, konnte aber einen Blutdruckabfall ebenfalls nicht erfassen.

Eine zweite hypotone Phase, die erheblich länger anhalten soll, geht nach HILAL (9) nicht mehr mit Bradycardie einher. Er vermutet nach seinen Tierversuchen, daß die Blutdrucksenkung dieser Phase auf einen spezifischen Effekt auf noch nicht definierte Gehirnzentren zurückzuführen sein muß. Diese Wirkung ist umso stärker ausgeprägt, je höher die Osmolarität der injizier-

ten Kontrastmittellösung ist. Es wäre durchaus vorstellbar, daß dieser Mechanismus auch beim Menschen eine wesentliche Rolle spielt, zumal eine direkte kardiale Wirkung des Kontrastmittels bisher nicht beobachtet wurde.

LINDGREN und SALTZMAN (22) berichten, daß der bei Versuchen an Katzen beobachtete vasodilatorische Effekt einiger Kontrastmittel nicht vorwiegend von der osmotischen Konzentration abhängig ist. Intraarterielle Injektionen von entsprechend hyperosmolaren Kochsalzlösungen ließen keine entsprechende Gefäßerweiterung erkennen. Darüber hinaus könnte auch eine häufiger beobachtete intravasale Erythrocytenagglutination verantwortlich für die Blutdruckverminderung sein. Hierbei soll es über eine pulmonale Hypertension und eine reaktive Verkleinerung des Schlagvolumens zu einer Blutdrucksenkung kommen. Auch kann die für einige trijodierte Kontrastmittel nachgewiesene Verminderung des peripheren Gefäßwiderstandes eine Teilursache der Hypotension sein (23).

4.3. Blutchemische Veränderungen

Die beim B l u t z u c k e r beobachteten signifikanten Veränderungen des 15 min-Wertes gegenüber dem Vorwert bewegen sich durchweg im Normalbereich und lassen sich am ehesten mit einer durch den Untersuchungsstreß ausgelösten sympatikotonen Reaktion vereinbaren. Eine besondere metabolische Wirkung von

Bilivistan^{R} ist nach den Untersuchungen von KRAMER et al. (18, 19) unwahrscheinlich, da sich hierbei, von einer geringen choleretischen Wirkung abgesehen, das Kontrastmittel als pharmakologisch praktisch inert erwies.

Die Leerversuche konnten hier keine Klärung bringen, da ja hierbei eine Glucoselösung injiziert wurde.

Alle von uns gemessenen S e r u m e n z y m e können als relativ organspezifisch in Bezug auf das Herz gelten. Dabei nimmt nach SCHNEIDER und LEHMANN (32) die Organspezifität von der SGOT über die α-HBDH zur CPK zu.

Von vornherein war es allerdings fraglich, ob eventuelle kardiotoxische Frühreaktionen innerhalb von 45 Minuten zu einem meßbaren Aktivitätsanstieg führen können. Die Überwachung der Enzymaktivitäten über einen längeren Zeitabschnitt ließ sich jedoch aus methodischen Gründen nicht durchführen.

Bei allen drei getesteten Enzymen fand sich ein leichter, nicht signifikanter Anstieg der Mittelwerte. Bei der α-HBDH ist hervorzuheben, daß hier ein signifikant größerer Unterschied zu den entsprechenden Werten der 10 Kontrollversuche besteht. In keinem Fall überschritt der Anstieg der Fermentaktivitäten die physiologischen Grenzen.

GOMBERT und HÖTZL (6) fanden bei ihren allerdings ganz auf die Leber ausgerichteten Enzymmessungen nach Applikation von Gallenkontrastmitteln einen regelmäßigen mittleren Aktivitätsanstieg 4 Stunden nach der Injektion. Dieser war jedoch immer geringfügig und wurde als leichte funktionelle Belastung der Leber interpretiert.

Es erscheint wahrscheinlicher, daß auch die bei den vorliegenden Untersuchungen festgestellten Anstiege der Enzymaktivitäten auf einer Belatung der hepatischen Exkretionsmechanismen beruhen, als auf einer spezifischen Myocardschädigung, zumal auch das Elektrokardiogramm keine entsprechenden Veränderungen zeigte.

Kaum kontrollierbare Aktivitätsschwankungen wären auch durch eine geringfügige Haemolyse in vitro zu erklären, was die Aussagekraft dieser Messungen einschränkt. Immerhin dürfen bei den Serumenzymen längere Verlaufskontrollen geeignet sein, die Ursache der beobachteten Aktivitätsanstiege aufzuklären.

Die vorliegenden Untersuchungen geben zwar gewisse Hinweise für eine leichte Herz- und Kreislaufbelastung durch Bilivistan^{R}, sind aber keineswegs geeignet, ernstere Kontrastmittelzwischenfälle zu erklären.

Tabelle der Blutdruckmittelwerte und Standardabweichungen

systolischer Blutdruck

	vor	+2'	+4'	+6'	+8'	+12'	+16'	+20'	+30'	+40'
$\bar{x}$	132	133	135	132	130	130	130	131	131	132
$\pm$ s	3.85	3.92	4.24	4.68	4.36	4.00	3.95	4.07	4.06	3.98

diastolischer Blutdruck

	vor	+2'	+4'	+6'	+8'	+12'	+16'	+20'	+30'	+40'
$\bar{x}$	87.0	88.4	87.5	87.5	85.3	85.7	84.3	85.9	86.6	87.0
$\pm$ s	3.42	3.35	3.27	3.35	3.07	2.87	3.06	2.98	3.64	3.83

Tabelle III

Tabelle der Mittelwerte und Signifikanzen

	vor.	+1'	+3'	+5'	+7.5'	+10'	+15'	+20'	+30'	+40'
f	65.7	67.4	67.0	68.2	69.4	69.3	68.0	68.2	66.6	66.2
P (sec)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
PQ (sec)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.17	0.18
QRS (sec)	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10
QT (sec)	0.39	0.39	0.39	0.39	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40	0.40
QT rel. (%)	106.3	107.2	106.9	109.3	109.8	109.3	108.9	108.9	108.2	108.0
R max (mV)	1.30	1.33	1.31	1.29	1.29	1.28	1.25	1.27	1.27	1.27
S max (mV)	1.41	1.40	1.41	1.40	1.41	1.38	1.35	1.38	1.38	1.38
T 2 (mV)	0.46	0.44	0.44	0.42	0.43	0.41	0.41	0.41	0.42	0.41
T 6 (mV)	0.23	0.21	0.22	0.21	0.21	0.21	0.22	0.22	0.21	0.22
P max (mV)	0.11	0.11	0.11	0.12	0.12	0.12	0.12	0.11	0.11	0.12

--- signifikante Veränderung gegen den Vorwert ($p < 0.05$)

Tabelle IV === hochsignifikante Veränderung gegen Vorwert ($p < 0.01$)

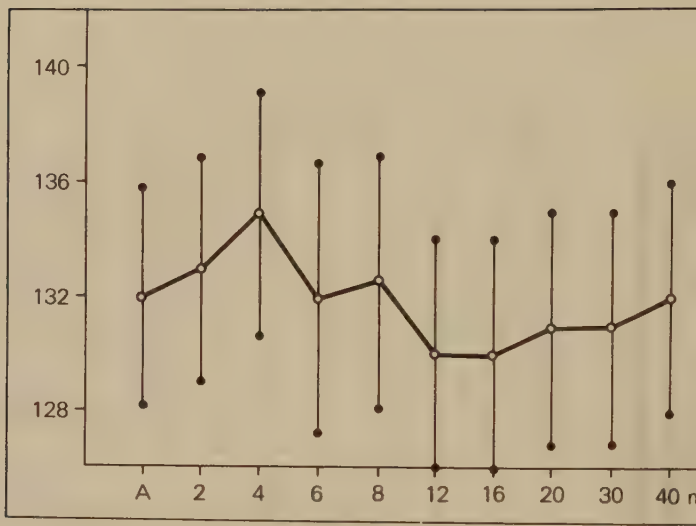


Abb. II Verhalten des systolischen Blutdrucks während und nach Bilivistan

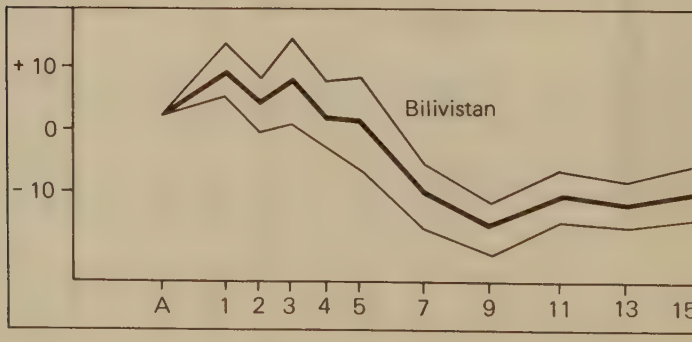
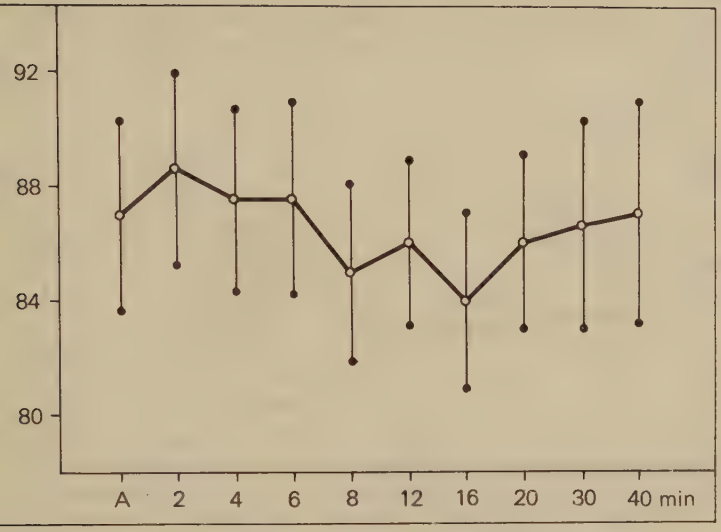
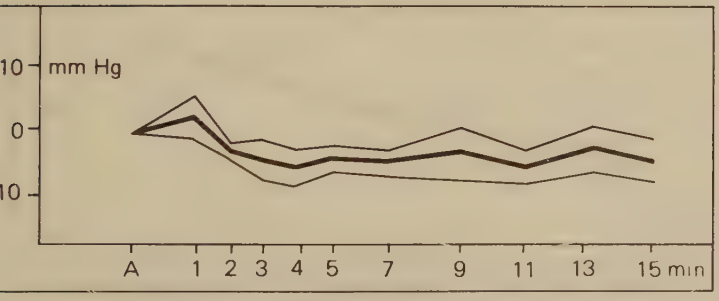


Abb. III Vergleichswerte von MAURER



Verhalten des diastolischen Blutdrucks während und nach Bilivistan



Vergleichswerte von MAURER

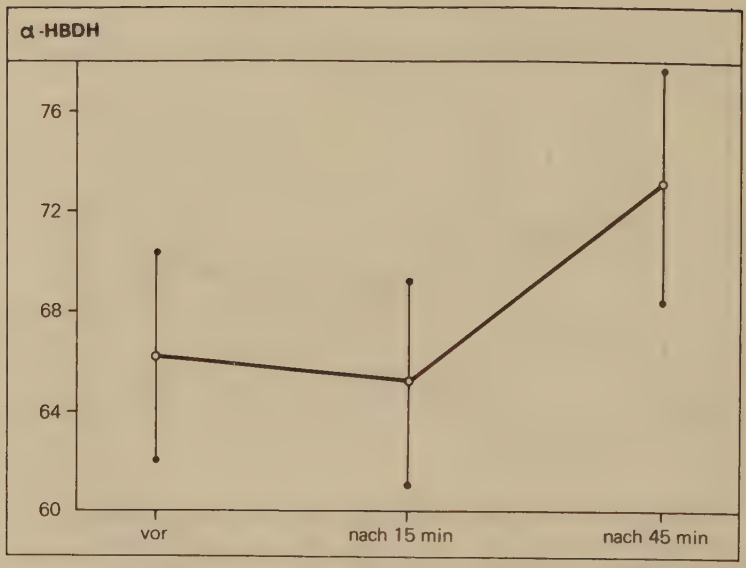


Abb. VI Aktivitätsverhalten der α-HBDH während und nach Bilivistan-Injektion

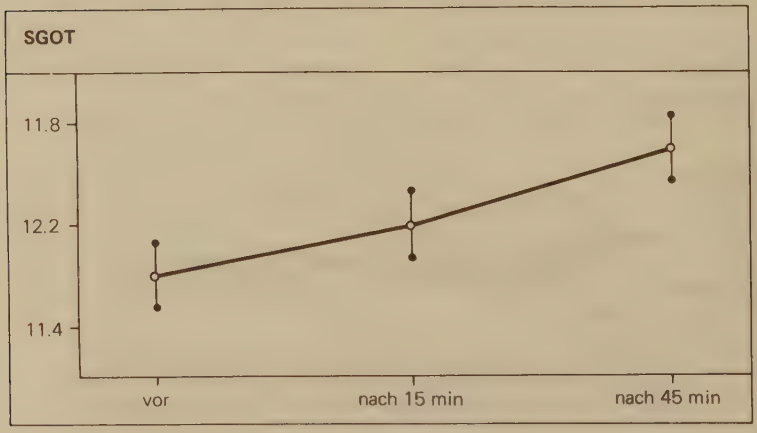
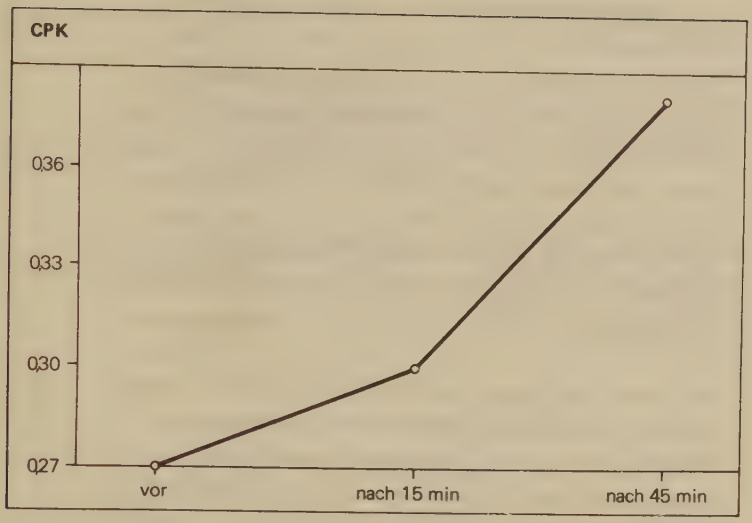
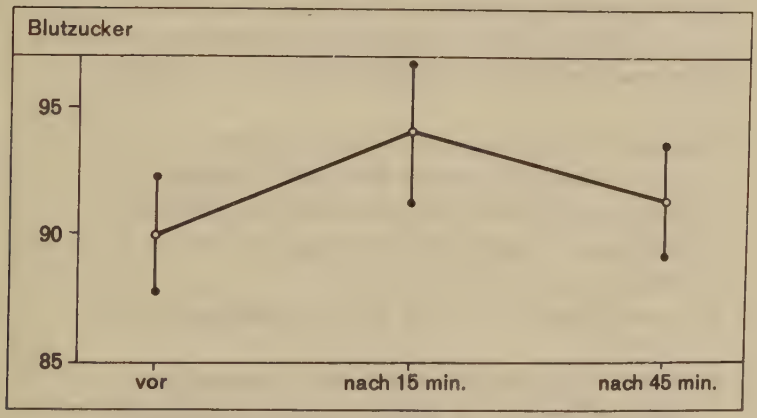


Abb. VII Aktivitätsverhalten der SGOT während und nach Bilivistan-Injektion



VIII Aktivitätsverhalten der CPK während und nach Bilivistan-Injektion



IX Blutzuckerverlauf während und nach Bilivistan-Injektion

6. ZUSAMMENFASSUNG

An 17 männlichen und 11 weiblichen Versuchspersonen wurde das Elektrokardiogramm in den Ableitungen II und V_2 - V_6 synchron vor, während und nach Injektion von 20 ml Bilivistan^R aufgenommen und statistisch auf signifikante Veränderungen gegenüber den Ausgangswerten überprüft. Außerdem wurden entsprechende Blutdruckkontrollen nach Riva-Rocci durchgeführt.

Blutchemisch wurde das Verhalten des Blutzukkers, der Glutamat-Oxalazetat-Transaminase (SGOT), der Creatin-Phosphokinase (CPK) und der α-Hydroxybutyratdehydrogenase (α-HBDH) vor sowie 15 und 45 min nach Injektionsbeginn bestimmt und statistisch ausgewertet.

Alle Ergebnisse wurden mit den Resultaten von Kontrolluntersuchungen verglichen, in denen 10 Versuchspersonen physiologische Glucoselösung statt des Kontrastmittels i.v. erhielten.

Folgende Veränderungen wurden gefunden:

1. Signifikanter Anstieg der Herzfrequenz.
2. Hochsignifikante Verlängerung der QT-Zeit.
3. Hochsignifikante Verlängerung der relativen QT-Zeit.
4. Signifikanter Anstieg des Blutzuckers 15 min p.i.
5. Leichter, nicht signifikanter Anstieg der HBDH-Aktivität im Serum. Dieser Anstieg erwies sich jedoch als statistisch eindeutig

größer als bei den Kontrollversuchen.

6. SGOT und CPK zeigten keine sicheren Aktivitätsänderungen.
7. Sichere Anhaltspunkte für eine direkte Cardiotoxizität des geprüften Kontrastmittels wurden nicht gefunden.

Die eigenen Ergebnisse werden unter Berücksichtigung der einschlägigen Literatur diskutiert.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Egeblad, M.:

Bilivistan, a new contrast medium for i.v. cholangiography.

Danish Medical Bulletin 5 (1966)

2. Frik, W. und Cen, M.:

Klinische Erfahrungen mit einem neuen intravenös injizierbaren Gallenkontrastmittel.

Arzneimittel-Forsch. 14: 454-457 (1964)

3. Frommhold, W. und Braband, H.:

Zwischenfälle bei Gallenblasenuntersuchungen mit Biligrafin und ihre Behandlung.

Fortschr. Röntgenstr. 92: 47 (1960)

4. Gebauer, A.:

Kontrastmittel

Aus: Heintz, R.
Erkrankungen durch Arzneimittel
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1966
S. 515-530.

5. Gloxhuber, Chr.

Die tierexperimentelle Pharmakologie und Toxikologie von Nieren- und Gallenkontrastmitteln.

Röntgen-Bl. 18: 479-490 (1965)

6. Gombert, H.J. und Hötzl, H.A.:

Das Verhalten der Serumenzyme nach Verabreichung von Gallenkontrastmitteln.

Fortschr. Röntgenstr. 105,5: 727-733 (1966)

7. Haastert, S.:

Verträglichkeit und diagnostische Ergebnisse bei der klinischen Erprobung von Bilivistan.

Fortschr. Röntgenstr. 101,2: 176-180 (1964)

8. Herms, H.-J.:

Häufigkeit, Ursache und Therapie der Kontrastmittelzwischenfälle.

Vortrag anläßlich der Fortbildungstagung der Rheinisch-Westfälischen Röntgengesellschaft am 28.9.1968 in Recklinghausen.

9. Hilal, S.K.:

Hemodynamic changes associated with the intra-arterial injection of contrast media.

Radiology 86,4: 615-633 (1966)

10. Hildreth, E.A., Pendergrass, H.P., Tondreau, R.L. und Ritchie, D.J.:

Reactions associated with intravenous urography: Discussion of mechanism and theraphy.

Radiology 74: 246 (1960)

11. Hegglin, R.:

Differentialdiagnose innerer Krankheiten.

10. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1966)

12. Holzmann, M.:

Klinische Elektrokardiographie.

5. Aufl. G. Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

13. Hoppe, G.:

Ein verbessertes Kontrastmittel zur intravenösen Cholecystographie.

Arzneimittel-Forsch. 14: 457-461 (1964)

14. Hornykiewitsch, Th. und Stender, H.St.:

Intravenöse Cholangiographie.

Fortschr. Röntgenstr. 79: 292 (1953)

15. Hugget, A.St.G. and Nixon, G.:

Enzymic determination of blood glucose.

Biochem. J. 66: 12 (1957)

16. Karmen, A., Wroblewski, F. and La Due, J.S.:

Transaminase activity in human blood.

j. clin. Invest. 34: 126 (1955)

17. Klemm, C. und Dihlmann, W.:

Über objektivierbare kardiotoxische Sofortreaktionen nach intravenöser Kontrastmittelinjektion.

Fortschr. Röntgenstr. 106,6: 871-873 (1967)

18. Kramer, M.:

Zur Pharmakologie von Kontrastmitteln für die intravenöse Cholangiographie.

Arzneimittel-Forsch. 14: 451-453 (1964)

19. Langecker, H., Harwart, A., Kolb, K.-H. und Kramer, M.:

Diglycolsäure -di- (3-carboxy- 2,4,6-trijodanilid) - ein Kontrastmittel für die intravenöse Cholangiographie.

Arch. exp. Path. Pharm. 247: 493-508 (1964)

20. Lepeschkin, E.:

Das Elektrokardiogramm.

2. Aufl. Theodor Steinhoff Verlag, Dresden/Leipzig (1947)

21. Lienert, G.A.:

Verteilungsfreie Methoden in der Biostatistik.

Verlag A. Hain, Meisenheim (1965)

22. Lindgren, P., Löfström, B. and Saltzman, G.F.:

Intravascular erythrocyte aggregation after intravenous injection of contrast media.

Acta radiol. (New series) 2,4: 334 (1964)

23. Lindgren, P., Saltzman, G.F. and Törnell, G.:

Circulatory effects of iothalamate compounds (Conray) and contrast media of the benzoic acid type.

Acta radiol. diagn. 7: 48-64 (1968)

24. Lindner, A.:

Statistische Methoden.

3. Aufl. Birkhauser Verlag, Basel (1960)

25. Mayer, H.-J. und Hahn, N.:

Kreislaufreaktionen nach Injektion von Röntgenkontrastmitteln.

Z. Kreisl. Forsch. 56,10: 993-1002

26. Maurer, H.-J.:

Zur Ätiologie und Therapie von Kontrastmittel-Zwischenfällen.

Fortschr. Röntgenstr. 92,1: 60 (1960)

27. Maurer, H.-J., Puppe, H. und Völker, R.:

Untersuchungen zur Kreislaufbelastung durch trijodierte Gallenkontrastmittel.

Fortschr. Röntgenstr. 95,6 (1961)

28. Forstmann, W.:

Kammerflimmern durch Röntgenkontrastmittel (Tierexperimentelle Studie zur Kardiotoxizität)

Fortschr. Röntgenstr. 102,1: 36-41 (1965)

29. Rosalki, S.B. and Wilkinson, J.H.A.:

Reduction of alpha-ketobutyrate by human serum.

Nature 188 1110 (1960)

30. Saltzman, G.F.:

Side-effects of Biligrafin forte.

Acta Radiol. 51,2: 121 (1959)

31. Saltzman, G.F. and Sundström, K.-A.:

The influence of different contrast media for cholegraphy on blood pressure and pulse rate.

Acta Radiol. 54,5: 553 (1960)

32. Schneider, K.W. und Lehmann F.-G.:

Die enzymatische Diagnostik des Herzinfarkts. I. Mitteilung.

Enzym. biol. clin. 6: 25-35 (1966)

33. Schoen, D.:

Die Kontrastmittelanwendung in forensischer Sicht.

Symposion, Heidelberg 14. 11. 1964
Byk-Gulden-Lomberg, Konstanz (1965)
p. 31

34. Small, M.P. and Glenn, J.F.:

Comparative evaluation of intravenous pyelographic contrast media and assessment of associated electrocardiographic alterations.

J.Urol, Vol. 99: 223-225 (1968)

35. Staples, L.F., Gustafson, J.E., Balm, G.J. and Tate, W.A.:

Computer interpretation of electrocardiograms.

Amer. Heart J. 72: 351 (1966)

36. Stieve, F.E.:

Die Kontrastmittelanwendung in forensischer Sicht.

Symposion, Heidelberg 14. 11. 1964
Byk-Gulden-Lomberg, Konstanz (1965)
p. 17

37. Szlávy, L. und László, P.:

Über den pharmakologischen Angriffspunkt des Kontrastmittels.

11th International Congress of Radiology, 22. - 28. Sept. 1965, Rom

International Congress Series Nr. 89
Excerpta Medica Foundation Nr. 484 (1965)

38. Szlávy, L. und Szy, S.:

Über die durch in die rechte Herzkammer injizierten trijodierten Kontrastmittel bewirkten EKG-, Blutdruck- und respiratorischen Veränderungen.

Fortschr. Röntgenstr. 104,4: 437-447 (1968)

39. Theander, G.:

Side-effects of Biligrafin.

Acta Radiol. 43,5: 369 (1955)

40. Tanzer, M.C. and Gilvag, O.:

Creatine and creatinekinase measurement.

J. biol. chem. 234: 3201 (1959)

41. Toniolo, G. e Buia, L.:

Risultati di una inchiesta nazionale sugli incidenti mortali da iniezione di mezzi di contrasto organo-iodati.

La Radiologia medica Torino
Vol. LII Fasc. 7 (1966)

42. Weber, E.:

Grundriß der biologischen Statistik.

5. Aufl., VEB G. Fischer Verlag, Jena (1964)

43. Wieners, H.:

Die Kontrastmittelanwendung in forensischer Sicht.

Symposion, Heidelberg 14. 11. 1964
Byk-Gulden-Lomberg, Konstanz (1965)
p. 59

44. Wichert, E.V. und Dihlmann, W.:

Tödlicher Zwischenfall bei herzkranker Patientin nach Biligrafin.

Ärztl. Wschr. 12: 30/31: 691 (1957)

45. Wortzmann, D., Gilmore, B. and Schwetman, H.D.:

A hybrid computer system for the measurement and interpretation of electrocardiograms.

Ann. N.Y. Acad. Sci. 128, 876 (1966)

46. Zschoch, H. und Tützer, F.:

Tödlicher Ausgang einer intravenösen Cholecystographie mit Biligrafin.

Dtsch. Gesundwes. 14,36: 1676 (1959)

47. Zsebök, Z.B. und Szlávy, P.L.:

Über EKG-Veränderungen, die bei Verabreichung von angiographischen Kontrastmittelinjektionen zu registrieren sind.

Fortsch. Röntgenstr. 102: 42-48 (1965)

Herrn Privatdozent Dr. med. Gerhard LAUDAHN bin ich für die freundliche Überlassung des Themas und die beispielhafte Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit zu großem Dank verpflichtet.

Dankbar erwähnen möchte ich auch Herrn Dr. rer. nat. Edzard HARTMANN für seine Unterstützung bei der statistischen Versuchsauswertung in der Abteilung für Verfahrensentwicklung der SCHERING AG sowie Herrn Chefarzt Dr. med. H. A. HÖTZL für die verständnisvolle Hilfe bei den klinischen Untersuchungen.

LEBENSLAUF

Am 30. Dezember 1941 wurde ich in Berlin-Charlottenburg geboren. Ich bin das einzige Kind des Oberstudiendirektors Günther Stolle und seiner Ehefrau Gudrun, geborene Wetzel.

Von 1948 bis 1954 besuchte ich die 13. Grundschule in Berlin-Tiergarten und anschließend das Beethoven-Gymnasium in Berlin-Lankwitz, wo ich im neusprachlichen Zug 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Nach Ableistung des Wehrdienstes begann ich 1962 das Studium der Medizin an der Freien Universität Berlin. Hier bestand ich 1963 die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1965 die Ärztliche Vorprüfung. Anschließend setzte ich mein Studium vorübergehend an der Universität Innsbruck fort. 1968 bestand ich das Medizinische Staatsexamen an der Freien Universität Berlin.

Von meiner einjährigen Medizinalassistentenzeit verbrachte ich 5 Monate auf der Chirurgischen Abteilung des Martin-Luther-Krankenhauses Berlin, 3 Monate auf der Inneren Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses in Berlin sowie die restliche Zeit auf der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Tettnang. Hier erhielt ich im Januar 1970 meine Approbation. Ich erstrebe eine Ausbildung zum Facharzt für Radiologie.